



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ELSON LUIZ SILVA DE MATOS

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

DEZEMBRO – 2019

ELSON LUIZ SILVA DE MATOS

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof.^a Dra. Letícia Santos Rezende

CRUZ DAS ALMAS – BAHIA

DEZEMBRO – 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
COLEGIADO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CCA106 – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

COMISSÃO EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Elson Luiz Silva de Matos

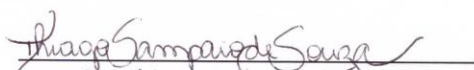
HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS



Profa. Dra. Leticia Santos Rezende
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Dra. Danielle Nobre Santos Pinheiro
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia



Dr. Thiago Sampaio de Souza
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Cruz das Almas, BA, 4 de Dezembro de 2019.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, ao meu pai José Pinto de Matos (*in memoriam*), aos meus avós, Joaquim Ferreira da Silva (*in memoriam*) e Joana Ferreira da Silva (*in memoriam*), Luiz Gonzaga Pinto de Matos (*in memoriam*) e Joana Pinto de Matos (*in memoriam*), cunhado, Clovis Alberto Carneiro (*in memoriam*) e a professora, Lenata Pedreira Rios (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço ao Senhor Deus, por esta vitória concedida, pois sem o seu consentimento não seria possível chegar aonde cheguei, pelas as oportunidades a eu proporcionadas, pela fé e esperança afastando toda e qualquer hipótese de desistência, pela proteção divina em todos os momentos e também pela coragem para ter continuado em busca do meu sonho.

Agradeço a minha maravilhosa família, esposa Sonia Cleide e as nossas duas filhas lindas, Hévilla Cecília e Hianna Raquel, pelo total apoio, incentivo e torcida e por terem compartilhado comigo todos os momentos de alegria e tristeza, sem medirem nenhum esforço para ficarem ao meu lado, do o início até este momento;

A minha mãe Valda Benedita. por ter me trazido ao mundo, pela educação que me deu e ter sido a minha primeira professora, desde do primeiro momento em que eu fui gerado, pois não se limitou a tantas dificuldades enfrentadas durante a gestação, durante um curso de qualificação profissional como professora, talvez uma das explicações para eu ter recomeçado os estudos após vários anos, além de ter me ensinado os primeiros passos da alfabetização até educação primária, poder ter me educado como homem e filho ao lado do meu pai José Pinto de Matos, (*in memoriam*), pelos ensinamentos, princípios, valores e respeito para com o próximo e ensinamentos esses, hoje são fundamentais na minha vida como homem o que me dá à plena certeza que ele está muito feliz por essa vitória;

Aos meus irmãos: António Jackson, José Raimundo, Tereza Cristina, Izabel Cristiane, Joaquim, Jean Crispim, Carlos Alberto e Joana Amélia pelo apoio e torcida por eu;

A minha sogra Creuza Carneio Santana pelo apoio e torcida;

Aos sobrinhos: Humberto Junior, Isabela, Albertinho, Izabel, Gisele, Iasmim, Gabriel, Artur, Clara, Rafael, Carlinhos e Sofia, Valentina,

As minhas cunhadas e cunhados: Nalva, Carleane, Laura, Kelly, Humberto Avelino, Cléber e Clovis (*in memoriam*) pelo apoio e torcida;

A todos parentes, tios e tias, primos e primas e madrinha Antônia Carneiro Rios;

A professora Letícia Santos Rezende, pela excelente didática apresentada nas disciplinas Farmacologia Veterinária I e II, por ter contribuiu e muito para um melhor aprendizado e absorção dos conteúdos, por estar na coordenação do curso de Medicina Veterinária e sempre se esforçou para qualidade do curso de veterinária, pela pessoa humana que a mesma é com todos, por ter aceitado o meu convite como orientadora deste TCC e pelas belíssimas orientações para desenvolvimento deste estudo;

Aos professores, Joselito e Ana Paula por terem me aceitado no estágio supervisionado no setor de Clínica de Grandes Animais do HUMV-UFRB, pela confiança á eu depositada, além dos conhecimentos passados durante o período do estágio e também nas disciplinas clínica de grandes animais e doenças metabólicas no decorrer do curso;

As médicas veterinárias do setor de Clínica de Grandes Animais, Dra^a. Danielle Pinheiro e a Dr. ^a Mileide Góes pelos os conhecimentos passados durante o estágio, os técnicos do setor de clínica de grandes animais, Dr. Alessandro, aos Tratadores do setor, Evanildo e Reginaldo, a todos os colegas do curso de Medicina Veterinária e estagiários do setor, e a todos os professores e funcionários da UFRB e do Hospital veterinário;

A médica veterinária Dra. Cicely Fontes, pelo estágio extracurricular oferecido e pelo riquíssimo conhecimento passado durante período de estágio;

Agradeço também a todos os colegas de turma 2013.2 pelo o carinho, respeito e companheirismo: Rebeca, Andréa, Arianá, Jailton, Washington, Tiago, Alanderson Vinícius, Tainara, Érica, Diana, Clesia, Francine, Taís;

A colega Vishakra pelo o apoio e assistência técnica para com este trabalho;

A todos os colegas formandos 2019.2,

Agradeço também, de forma especial, à comadre Rita, compadre Tony e seus pais Nalva e Antoninho, pelo apoio, receptividade e hospitalidade quando cheguei em Cruz das Almas no início desta maratona.

Agradeço a todos aos professores do CETEP, João Campos, em Riachão do Jacuípe, pelos conhecimentos passados durante o ensino médio, conhecimento este, que foi de fundamental importância para o meu ingresso e para que eu pudesse chegar até aqui, além do carinho, apoio e torcida para comigo;

A Talita Matos e Jorge pela belíssima companhia quando viajávamos para Riachão;

Finalmente agradeço a todos aos amigos (as) que ao longo desta jornada, conheci em Cruz das Almas e região, e também a todos aqueles que torceram, apoiaram e vibraram por esta conquista.

EPÍGRAFE

“Não há diferenças fundamentais entre o homem e os animais nas suas faculdades mentais, os animais, assim como os homens, demonstram sentir prazer, dor, felicidade e sofrimento.”

Charles Darwin

HIPOCALCEMIA EM VACAS LEITEIRAS

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a importância da hipocalcemia em vacas leiteiras e desta forma abordou-se a questão dos danos provocados à saúde desses animais, assim também como os impactos econômicos gerado por esta desordem metabólica. O estudo foi embasado em experimentos científicos que ao longo das últimas décadas, têm contribuído para com a ciência. No entanto, enfatizou-se, na etiologia, epidemiologia e os fatores predisponentes, fisiopatologia, homeostase do cálcio, estágios clínicos, métodos de diagnóstico, protocolos de tratamento, além das medidas profiláticas e de controle da hipocalcemia, destacando esta última como a mais relevante pesquisada ultimamente quando se trata da ocorrência de hipocalcemia em vaca de leite, pelo fato da mesma basear-se em modelos estratégicos que objetiva a prevenção e o controle da doença, por ser um método eficiente, eficaz e menos oneroso aos produtores de leite. Desta forma, métodos estratégicos promovem tanto a redução da hipocalcemia, quanto a diminuição de doenças secundárias ou associadas ao baixo nível de cálcio sérico total nesses animais. Sendo assim, estudos sugerem que dietas catiônicas contendo Na e K devem ser substituídas por uma dietas aniônicas preferencialmente contendo sais de cloreto e enxofre, para estimular uma diminuição do pH sanguíneo e elevar o nível de cálcio sérico total, assim também como restrição de cálcio na dieta no período seco das vacas, a adição de vitaminas D e seus metabólitos na dieta, sal mineral e aferição do pH da urina pode promover uma redução na incidência da hipocalcemia e outras o doenças associadas à mesma no período do pré-parto ou no puerpério, à exemplo, parto distócico, retenção de placenta, deslocamento do abomaso, metrite, endometrite, prolapso de vagina e útero, mastite, cetose e timpanismo. Entretanto, protocolo terapêutico com solução de cálcio, por via endovenosa deve ser instituído em casos de hipocalcemia clínica pelo fato do sucesso da terapia neste estágio.

Palavras-chaves: cálcio, PTH, Viatmina D.

HYPOCALCEMIA IN DAIRY COWS

ABSTRACT

The present work aimed to review the literature on the importance of hypocalcemia in dairy cows and thus addressed the issue of damage to the health of these animals, as well as the economic impacts generated by this metabolic disorder. The study was based on scientific experiments that over the last decades have contributed to science. However, the etiology, epidemiology and predisposing factors, pathophysiology, calcium homeostasis, clinical stages, diagnostic methods, treatment protocols, as well as prophylactic and hypocalcemic control measures were emphasized, highlighting the latter as the most relevant. Lately researched when it comes to the occurrence of hypocalcemia in dairy cows, because it is based on strategic models aimed at the prevention and control of the disease, as it is an efficient, effective and less costly method for dairy farmers. Thus, strategic methods promote both the reduction of hypocalcemia and the reduction of secondary diseases or associated with low total serum calcium in these animals. Therefore, studies suggest that cationic diets containing Na and K should be replaced by an anionic diets preferably containing chloride and sulfur salts, to stimulate a decrease in blood pH and increase the total serum calcium level, as well as calcium restriction in the diet. Diet in the dry period of cows, the addition of vitamins D and their metabolites in the diet, mineral salt and measurement of urine pH can promote a reduction in the incidence of hypocalcemia and other diseases associated with it in the postpartum or postpartum period. Eg, dystocic delivery, placental retention, abortion displacement, metritis, endometritis, vagina and uterus prolapse, mastitis, ketosis, and bloat. However, a therapeutic protocol with intravenous calcium solution should be instituted in cases of clinical hypocalcemia because of the success of therapy at this stage.

Keywords: calcium, PTH, Vitamin D.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGNE	Ácidos Graxos Não Esterificados
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
Ca	Cálcio
CK	Creatina Quinase
Cl	Cloreto
DCAD	Diferença Cátion-Aniônica da Dietética
GGT	Gama Glutamiltransferase
HDA	Hormônio Anti-Diurético
iCa	Cálcio ionizado
IV	Intravenosa
Mg	Magnésio
MS	Matéria Seca
Mg/dL	Miligramas/decilitros
Mmol/L	Millimol/Litro
K	Potássio
P	Fósforo
pH	potencial de Hidrogênio
PTH	Hormônio da Paratireoide
PTHrP	Proteína relacionada com o Paratormônio
S	Enxofre
tCa	Cálcio total
VIT. D	Vitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. DEFINIÇÃO	15
2.2. ETIOLOGIA	15
2.3. EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.3.1. Lactação e produção de leite	16
2.3.2. Idade do Animal	17
2.3.3. Fatores Genéticos	17
2.3.4. Fatores dietéticos	18
2.3.5. Fatores sazonais	19
2.4. FISIOPATOLOGIA DA HIPOCALCEMIA.....	19
2.4.1. Homeostase do Cálcio	19
2.4.1.1. Absorção e Reabsorção do Cálcio.....	21
2.4.1.2. Síntese de PTH, Vitamina D e Calcitonina.....	23
2.4.1.3. Eliminação do Cálcio.....	24
2.4.2. Alteração do Nível Sérico de Cálcio na Hipocalcemia	26
2.4.3. Alteração do Nível Sérico de Magnésio na Hipocalcemia	28
2.4.4. Alteração do Nível de Fósforo na Hipocalcemia	29
2.4.5. Doenças secundárias à hipocalcemia	30
2.5. SINAIS CLÍNICOS	32
2.5.1. Estagio I	33
2.5.2. Estagio II	33
2.5.3. Estagio III	34
2.6. DIAGNÓSTICO DA HIPOCALCEMIA.....	34
2.6.1. Achados Laboratoriais.....	35
2.6.2. Achados de Necropsia	36
2.6.3. Diagnóstico Diferencial da Hipocalcemia	36
2.6.3.1. Hipofosfatemia	37
2.6.3.2. Hipomagnesemia	37
2.6.3.3. Cetose.....	38
2.6.3.4. Toxemia	38
2.6.3.5. Lesões	39
2.6.3.6. Alimentação	40
2.7. TRATAMENTO DA HIPOCALCEMIA	40
2.7.1. Vias de Administração.....	40
2.7.1.1. Administração Via Intravenosa	40
2.7.1.2. Administração Via Subcutânea	43
2.7.1.3. Administração Via Oral	43
2.7.2. Complicações no tratamento da Hipocalcemia	44
2.8. MEDIDAS PREVENTIVAS E DE CONTOLE DA HIPOCALCEMIA.....	45
2.8.1. Formulação e Adoção de Dietas Aniônicas no Período de Transição	45
2.8.2. Adição de Vitamina D e seus Metabólitos	47
3. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

A hipocalcemia é uma doença de importância econômica pelo fato da alta incidência em vacas leiteiras causar grandes impactos econômicos em consequência das perdas produtivas e custos relacionados à intervenção do serviço médico veterinário. A manifestação subclínica da doença destaca-se como a principal responsável pelos danos causados devido à ausência dos sinais clínicos passarem despercebidos pelos produtores e tratadores desses animais que conseqüentemente desencadeia nos surgimentos de outras doenças secundárias ou associadas à hipocalcemia como: parto distócico, metrite, mastite, retenção de placenta, deslocamento do abomaso, timpanismo. (GOFF, 2008).

Segundo Oetzel e Miller (2012), a hipocalcemia subclínica afeta cerca de 50% das vacas e reduz à vida reprodutiva da fêmea em 3 a 4 anos. Além disso, em média, 48% das vacas múltiparas sofrem de hipocalcemia subclínica dentro das primeiras 48 horas após o parto, enquanto que em vacas primíparas este número é de apenas 25%. (VENJAKOB et al., 2017). De acordo Oetzel e Miller (2012), 60 a 70% das vacas com hipocalcemia clínica morrem se não forem tratadas. Nos Estados Unidos, estima-se um custo de \$ 334 dólares com tratamento por cada caso de hipocalcemia clínica.

No Brasil, segundo Ortolani (1995), em um estudo no Vale do Paraíba foi observado uma incidência de hipocalcemia no rebanho de 4,25%, sendo 64,4% 3,8% no primeiro e segundo dia respectivamente dia e 84% no estágio II da doença. Entretanto Mazzuco et al. (2019), observaram hipocalcemia subclínica em 50% das vacas das raças holandesa e jersy em propriedades da agricultura familiar na região sudoeste do paraná. Neste sentido, ressalta-se que as vacas leiteiras são acometidas no final da gestação e início da lactação, tendo como fatores predisponentes, o número de lactação, idade, a alta produção de leite, a genética, RADOSTITS., et al (2002), além da dieta (LEITE et al., 2003) e estação do inverno (MOREIRA et al., 2013).

Apesar do sucesso no tratamento no estágio II da doença, entretanto este estudo justifica-se, os impactos causados, tendo como objetivos: à alto incidência da hipocalcemia em vacas leiteiras, o surgimento de outras doenças secundárias ou

associadas ao baixo nível de cálcio total, decorrente da ausência dos sinais clínicos no estágio I da doença, os fatores predisponentes, além de destacar as medidas de prevenção e de controle da hipocalcemia que estimula os mecanismos homeostáticos do cálcio.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DEFINIÇÃO

A hipocalcemia em vacas leiteiras também denominada de paresia puerperal hipocalcêmica, febre do leite ou febre vitular, é uma doença metabólica que ocorre comumente no parto em vacas adultas, é caracterizada por hipocalcemia, fraqueza muscular geral, colapso circulatório, tetania e depressão da consciência. (RADOSTITS et al.,2002)

2.2 ETIOLOGIA

A hipocalcemia ocorre devido à alta e intensa mobilização de cálcio da corrente sanguínea para a glândula mamária para a produção e concentração do colostro e do leite, no momento do parto, o que decorre para uma depressão dos níveis de cálcio ionizado nos fluídos teciduais constituindo para um defeito bioquímico. (GOOF, 2008)

Os níveis séricos de cálcio declinam em todas as vacas multíparas durante o parto devido à lactação. O fato é que os níveis séricos de cálcio caem mais em algumas vacas do que outras, e é essa diferença que resulta na variação da suscetibilidade das vacas à febre do leite. Três fatores são responsáveis pela homeostase do cálcio, e as variações em um ou mais deles pode provocar a desordem metabólica. O primeiro pode ser devido a uma excessiva de cálcio pelo o colostro, além da capacidade de absorção intestinal e da mobilização a partir dos ossos para substituir. O segundo é à possível ocorrência da diminuição de absorção de cálcio no intestino no período do parto. O terceiro, e possibilidade mais provável, é que a mobilização do cálcio do osso pode não ser suficientemente rápida para manter os níveis séricos de cálcio basais. É certo que a frequência de mobilização do cálcio e a utilização imediata das reservas do mineral esteja reduzida em fêmeas no final da gestação, tornando-os incapazes de resistir à perda de cálcio pelo o colostro e o leite. Além da disfunção da paratireoide estando associada à hipocalcemia. (GOOF.2008)

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A produção de leite no Brasil se destaca como uma atividade de grande importância econômica na pecuária. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e estatística (IBGE), A produção brasileira de leite em 2018 foi de 33,8 bilhões de litros por ano apresentando uma queda de 1,6% na comparação com o não de anterior, no entanto destaca-se à região sul do país alcançando o primeiro lugar no ranking nacional com um volume de 11,6 de litros de leite por ano representando 34,2% da produção nacional contra ultrapassando os 11,5% bilhões de litros da região sudeste. O estado de Minas Gerais aparece em 1º lugar com uma produção anual de 8,9 bilhões de litros seguido do Paraná e Rio Grande do Sul com uma produção de 4,4 4 4,2 bilhões de litros por ano respectivamente. (IBGE, 2018)

Apesar do aumento da produção de leite em 2018, houve uma redução do número de vacas ordenhadas em 2,9% com um efetivo de 16, 4 milhões de cabeças evidenciando uma melhora na produtividade de 4,7% na comparação com 2017, alcançando uma marca inédita de 2.069 litros de leite por vaca por ano. Valor este bem acima dos observados entre os anos de 2000 a 2017, com média de 1.357 litros de leite por vaca por ano. Entretanto o Brasil ainda se encontra bem abaixo de países referências na produção leiteira como a Argentina com cerca de 5.500 litros de leite por vaca por ano. (IBGE, 2018)

. As doenças metabólicas são responsáveis por causarem grandes prejuízos à pecuária leiteira no mundo inteiro. Sendo assim destaca-se a alto incidência da hipocalcemia estando relacionada a diversos fatores, dentre eles, vacas de média a alta produção leiteira, número de lactação, idade, genética, dieta e estação do frio (RADOSTITS et al., 2002).

2.3.1. Lactação e produção de leite

A lactação e a alta produção de leite aumentam probabilidade do animal desenvolver hipocalcemia, pois a alta na produção de leite aumenta a cada lactação e este por sua vez eleva a demanda pelo mineral para produção e composição do

colostro e do leite e conseqüentemente resulta em um declínio do cálcio sérico plasmático. (GOFF et al., 2008).

A cada lactação o risco da vaca leiteira desenvolver hipocalcemia puerperal aumenta em aproximadamente 9%. A redução da concentração plasmática de cálcio foi associada à maior produção de leite, quando avaliada no primeiro dia em vacas primíparas e múltiparas. Quando avaliada no 4º dia, apenas observadas em vacas múltiparas (OETZEL, 2013). Segundo Goff et al., (2008), nos Estados Unidos, a incidência é de 8 a 9 % nos rebanhos leiteiros, além de reduzir em 14% a produção total de leite durante a lactação em que a vaca é acometida.

2.3.2. Idade do Animal

A idade avançada está relacionada com a elevação da incidência da hipocalcemia. Segundo Horst et al. (2009), vacas com cinco anos ou mais de idade são mais predispostas à doença. Entretanto, vacas de qualquer idade podem ser acometidas por este distúrbio metabólico, sendo observado em vacas jovens, mas raramente ocorre em fêmeas primíparas. Na medida em que a vaca de leiteira envelhece, aumenta a predisposição à hipocalcemia devido o avanço da idade resultar no aumento da produção de leite, além do envelhecimento promover a diminuição da capacidade da vaca mobilizar cálcio estocado nos ossos e redução no transporte ativo do mineral no intestino, assim também como a diminuição da produção de da vitamina D3(1, 25 OH 2D3). (OETZEL, 2013).

2.3.3. Fatores Genéticos

Determinadas raças de vacas leiteiras apresentam maior incidência da hipocalcemia do que outras. Animais geneticamente melhorados para produção de leite como as vacas das raças, holandesa e jersey são mais susceptíveis à hipocalcemia do que vacas, vacas de outras raças. (HORST, 1997). Vacas da raça Jersey apresentam receptores intestinais para 1,25 - hidroxiergocalciferol [1,25 –

(1,25) 2 D2] e 1,25 – hidroxicalciferediol [1,25 – (OH) 2 D3], calcitriol em números inferiores comparadas com vacas de outras raças, ambas com idades semelhantes. (GOFF et al., 2008). Sendo assim, a redução destes receptores resulta na perda da sensibilidade das células no tecido alvo para a forma ativa da vitamina D3 (1, 25 OH 2D3). (OETZEL, 2013).

Animais da raça holandesa apresentam concentrações de cálcio total e ionizado superior em comparação com vacas das raças Jersey e jersolando. Segundo Hernandez et al. (2017), vacas holandesas apresentam concentrações de cálcio total e ionizado com valores superiores comparadas com vacas mestiças. Entretanto vacas mestiças indicam uma melhor performance em relação à imunidade, mas por outro lado apresentam maior probabilidade em desenvolver doenças metabólicas associadas à hipocalcemia, como a cetose. (PIZZOL et al., 2017).

Suspeita-se que vacas da raça Holandesa parecem regular o cálcio de forma diferente e também respondem diferentemente à estimulação da serotonina na via do cálcio. A serotonina induz à hipocalcemia transitória mobilizando cálcio da corrente sanguínea para glândula mamária diminuindo as concentrações de (tCa) que por sua vez promove no aumento da secreção de serotonina na glândula mamária e está age diretamente aumentando a síntese do (PTHrP) na glândula mamária e indiretamente através da regulação da via da sinalização de transcrição do ouriço sônico (Shh) na glândula mamária através da metilação dos locais iniciais da transcrição de (Shh), aumentando mais ainda a secreção do (PTHrP) na glândula mamária e está por sua vez age nos ossos no receptor do (PTH1R) nos osteoblastos para aumentar a atividade e diferenciação dos osteoclastos para aumentar a reabsorção óssea e assim aumentar o cálcio sérico total. (HERNADEZ et al 2017).

2.3.4. Fatores dietéticos

Dietas no pré-parto ricas em cátions como, o sódio e o potássio, estão associados ao aumento da incidência da hipocalcemia, enquanto que as dietas contendo ânions, principalmente, o cloreto e enxofre, promove a redução da doença.

A utilização das forragens no período frio em regiões de clima temperado na alimentação dos animais como a única e principal fonte de volumoso na dieta, parece ser um fator desencadeante da doença devido a mesma estar relacionada com a considerável concentração de potássio ingerido na gramínea, principalmente quando a planta é jovem (CONEGLIAN et al., 2014). Entretanto dietas manipuladas em que, são ajustados os minerais como o cálcio e fósforo, na proporção de 2:1, demonstram ter efeitos na redução da hipocalcemia puerperal. Segundo Leite (2003), o balanço cátion aniônico da dieta exerce um potente efeito linear sobre a incidência da hipocalcemia.

Dietas formuladas com sais aniônicos promovem à redução do pH do sanguíneo, que por sua vez induz uma leve acidose metabólica e conseqüentemente há elevação dos níveis séricos de cálcio total e diminuição na incidência da hipocalcemia subclínica e clínica. (HORST et al., 1997).

De acordo com Gregghi et al. (2014), vacas com escore de condição corporal (ECC), superior a 4 apresentam maior risco em desenvolver hipocalcemia subclínica.

2.3.5. Fatores sazonais

Moreira et al. (2013) revelaram que a estação do inverno influencia na diminuição dos níveis séricos de cálcio e magnésio nas vacas uma semana antes do parto e até 30 dias após o parto. Nesse período do frio a incidência de hipocalcemia subclínica é observada em torno de 35,48% no verão e 75% no inverno.

2.4. FISIOPATOLOGIA DA HIPOCALCEMIA

2.4.1. Homeostase do Cálcio

O cálcio é o mineral encontrado com maior porcentagem em todo o corpo do animal, correspondendo a cerca de 2% do peso corpóreo dos animais. Aproximadamente 98% do mineral está presente no esqueleto e nos dentes,

responsável pela força, dureza e resistência ao tecido ósseo e dentário respectivamente (NRC, 2001). Os 2% restantes estão amplamente distribuídos nos tecidos moles e no fluido extracelular (HORST, 1997).

Além de compor a estrutura dos tecidos ósseos e dentários, o cálcio desempenha várias outras funções fundamentais e importantes para o metabolismo e a fisiologia do animal, como promoção da regulação e manutenção do organismo, através das transmissões dos impulsos nervosos por excitação, estimulação das contrações das musculatura esquelética, lisa e cardíaca, além de desenvolver um papel importantíssimo na coagulação sanguínea, permeabilidade da membrana celular, secreções de alguns hormônios, ativação de enzimas e também por estar presente na composição do colostro e do leite, sendo esse último um elemento essencial para a prole (DEGARIS e LEAN, 2008).

O osso é o local onde são estocados a maior parte do cálcio do corpo nos animais vertebrados, funciona como uma grande reserva do mineral (NRC, 2001). As trocas de cálcio entre os ossos e os tecidos moles ocorrem de forma contínua. Nos animais adultos, essas trocas ficam em equilíbrio, entretanto a taxa de calcificação nos ossos e nos dentes nos ruminantes jovens é maior do que a taxa de reabsorção devido ao crescimento do animal, ou em situação que a vaca leiteira entra em balanço negativo do cálcio, como ocorre no final do período seco, decorrente da baixa absorção intestinal através da ingestão do mineral e uma menor reabsorção dos ossos para o sangue (HORST, 1997).

As reservas do mineral nos ossos têm um papel fundamental para homeostase do cálcio em situação de hipocalcemia promovido pelo mecanismo de reabsorção óssea responsável por elevar o nível sérico total do mesmo por meio da retirada do mineral do tecido ósseo e mandar para a corrente sanguínea (GOFF, 2008). 2% restante de cálcio encontra-se na circulação sanguínea e a partir do plasma este é distribuído para as células, órgãos e tecidos especiais que do mesmo necessita. (NRC, 2001). No processo da coagulação sanguínea, o cálcio age sinergicamente com o Na e K para promover a hemostasia do sangue. Ademais, esses minerais atuam na manutenção e permeabilidade da membrana celular, agindo como um cofator de diversas enzimas essenciais e servem como segundo mensageiro intracelular, iniciando importantes cascatas de transmissão de sinais hormonais, além de

determinar o sistema endócrino a estimular ou inibir secreções de vitamina D e alguns hormônios, como: o (PTH) e calcitonina. (HOST, 1997).

No plasma, o cálcio é encontrado em três formas, ionizado representa cerca de 50%, ligado a proteínas, principalmente, a albumina, 40% e os outros 10% em complexos solúveis, como sais de citrato, lactato, fosfato e bicarbonato de cálcio (SPINOSA et al., 2006).

A forma ativa ou iônica do cálcio é a mais importante pelo fato do mesmo encontrar-se prontamente disponível para as células e tecidos (SANTOS et al., 2006 ; NRC, 2001). Em caso de uma eventual redução na concentração de cálcio não iônico, como ocorre na hipoproteinemia, o animal não apresenta sinais clínicos de hipocalcemia sem que haja declínio do cálcio ionizado (SPINOSA et al., 2006). O cálcio ligado à albumina varia conforme o pH do sangue. No caso do pH mais ácido, reduz a afinidade do mineral à albumina, uma vez que os pontos de ligação da molécula de albumina estão ocupados por hidrogênio H⁺, o que desta forma reforça a hipótese de dietas com sais aniônicos baixar o pH e evidentemente elevar os níveis de cálcio plasmático ionizado (NRC, 2001).

Para que o processo da homeostase do cálcio na corrente sanguínea ocorra, é necessário que os mecanismos de regulação e manutenção do mineral no sangue seja dinâmico e preciso, tanto na drenagem do mineral dos ossos para o sangue, quanto na retirada do mesmo para fora do sangue, através dos processos de mineralização ou excreção. (SPINOSA et al., 2006).

2.4.1.1. Absorção e Reabsorção do Cálcio

A absorção e reabsorção do cálcio ocorre pelos mecanismos compensatórios responsáveis pelo aumento do mineral na corrente sanguínea, resultam da ingestão do mineral juntamente com o alimento, onde no intestino delgado é absorvido através do epitélio intestinal para o sangue por transporte ativo, ou pela reabsorção óssea de cálcio, em que o mineral é retirado da matriz do osso e drenado para corrente sanguínea, estimulado pelo (PTH) e pela reabsorção de cálcio nos túbulos renais onde ocorre a redução da excreção renal, estimulado pela vitamina D (GOFF, 2008).

Dessa forma, o envolvimento dos hormônios, (PTH) e calcitonina e também da vitamina D a homeostase do cálcio seria dependente do sistema endócrino (HORST, 1997).

Em relação à absorção do cálcio e fósforo, há diversos fatores que são responsáveis pela eficiência da absorção do cálcio intestinal, como idade do animal, quantidade de alimento ingerido, presença de outros nutrientes, gestação, lactação, níveis de vitamina D disponível e do hormônio PTH. O duodeno e jejuno são os locais do intestino onde o cálcio e a vitamina D encontram-se com os mais níveis elevados, devido à afinidade com calbindinas proteínas de ligação e também pela à redução do pH nessas porções intestinais, o que torna este um local propício para a dissociação de complexos formados com outros íons e constituintes da dieta (SPINOSA et al., 2006).

No processo de absorção intestinal de cálcio, é necessário que o cálcio esteja na forma iônica livre, pois o mesmo é auxiliado pela presença do quimo de origem estomacal, que em situação de hipocloridria redução ou ausência do ácido clorídrico, pode ocorrer a não absorção do carbonato de cálcio, a menos que o mesmo seja administrado juntamente com o alimento durante a ingestão (SPINOSA et al.,2006). Neste sentido, estima-se que 20% do cálcio da dieta é absorvido, porém o excesso ou ausência da vitamina D pode tornar este processo deficiente. Com o decorrer da idade do animal, a absorção de cálcio tende a diminuir, assim como a reabsorção óssea e, como consequência, tem-se o surgimento de distúrbios metabólicos que podem levar à necessidade de protocolos terapêuticos adequados a fim de uma correção (OETZEL e MILLER, 2012).

Estima-se que os túbulos renais recuperam cerca de 95% do cálcio filtrado e 85% do fósforo. Entretanto o intestino delgado é o local onde ocorre a maior absorção do cálcio e do fosfato, ao contrário do jejuno onde ocorre maior absorção de fósforo (NRC, 2001). Nesse sentido, vale salientar que uma alta absorção de fosfato pode resultar em uma insuficiência renal, que por sua vez grande quantidade filtrada ou de forma contínua, pode não ser excretada adequadamente e conseqüentemente desencadear em um quadro de hiperfosfatemia. No entanto, vale ressaltar que o cálcio e o fósforo reduzem sua absorção no intestinal com o avanço da idade do animal. Sendo assim, o aumento de cálcio na dieta é um protocolo terapêutico empregado

para o controle da absorção de fosfato em pacientes com insuficiência renal (SPINOSA et al., 2006).

No plasma, o hormônio PTH e a vitamina D trabalham em sinergismo, aumentando as concentrações séricas de cálcio em resposta ao baixo nível do mineral no sangue, enquanto a calcitonina age para reduzir cálcio na circulação, em resposta ao elevado nível sérico do mineral (RADOSTITS et al., 2006). No tecido ósseo, o paratormônio tem um efeito de ação rápida, onde estimula os osteoclastos e a bomba de íon cálcio a drenar o mineral da matriz óssea para fora de pequenos canalículos que envolve o osso em direção ao fluido extracelular e assim aumentar o nível plasmático de cálcio. Nos rins, o (PTH) age indiretamente na reabsorção urinária por induzir a enzima renal a produzir os metabólitos da vitamina D e esta, por sua vez, atua para reduzir as perdas do cálcio, através da urina, pelo mecanismo de reabsorção renal de cálcio e inibição da reabsorção do fósforo.

2.4.1.2. Síntese de PTH, Vitamina D e Calcitonina

O (PTH), Vitamina D e Calcitonina são responsáveis pela regulação e manutenção dos níveis de cálcio na corrente sanguínea, este último atua de forma diferente, mais a função é de manter o mineral em homeostase no sangue. (SPINOSA, 2017).

PTH é secretado pelas glândulas das paratireoides e tem um papel importantíssimo na correção da hipocalcemia. O mesmo comunica-se com os osteoclastos no tecido ósseo, onde age na estimulação e liberação do cálcio dos ossos para o sangue, através do mecanismo da reabsorção óssea, além de induzir a enzima renal a produzir o metabolito da vitamina D (1,25 OH 2D3) e este por vez atua na redução da excreção de cálcio pela urina. Entretanto, quando a concentração de cálcio no sangue retorna aos valores de equilíbrio, por *feedback negativo* ocorre a inibição da síntese e secreção do paratormônio pelas glândulas das paratireoides a reduzir ou cessar a reabsorção óssea de cálcio e assim evitar um quadro de hipercalcemia. (NRC, 2001).

A vitamina D nos animais é originada da vitamina D₂ (ergocalciferol) e do da vitamina D₃ (colecalciferol), responsável pela absorção intestinal de cálcio e fósforo. Na forma ativa a vitamina D é originada do colicalciferol formado na pele por meio da ação não enzimática a partir do precursor através dos raios ultravioletas. A partir desta, a vitamina D sofre duas hidroxilações em sequência, sendo uma no fígado através da 25-hidrolase e à outra nos rins através da enzima 1-alfa-hidrolase tornando a vitamina D ativa. (SPINOSA et al., 2006)

Nos ruminantes, o metabolismo da vitamina D, ocorre no rumem, local este onde os microrganismos convertem grande quantidade da vitamina D em 10-ceto-19-nor-vitamina D, (SILVA, 2003). Atua sinergicamente com o paratormônio para elevar o cálcio plasmático, estimulando atividade de reabsorção óssea osteoclástica e aumentando a reabsorção tubular renal de cálcio. No entanto, a importância maior do (1,25 OH 2D₃) se dá pela estimulação do transporte ativo de cálcio dietético em todo o epitélio intestinal. (HORST,1997)

A calcitonina é secretada pelas células parafoliculares da tireoide, porém com função oposta a vitamina D e a (PTH). Atua para retirada do cálcio da corrente sanguínea para o osso através do processo de mineralização de cálcio nos ossos e diminuição da reabsorção de cálcio nos rins, onde age para estimular aumento da excreção renal de cálcio pela urina o que pode levar o animal a um quadro de hipercalcúria e ou hipocalcemia. (SPINOSA et al., 2006).

2.4.1.3. Eliminação do Cálcio

Eliminação do cálcio e fósforo em excesso quando de origem da dieta, quando não são absorvidos pelo trato gastrointestinal são excretados pelas fezes e urina. A bile é o principal local de cálcio endógeno fecal tendo os sais biliares capazes de aumentar a solubilidade e absorção do íon, que em caso de falta destes sais pode promover à deficiência do mesmo. (SPINOSA.,2017).

Na vesícula biliar, o cálcio se junta ao mesmo de origem salivar, do suco pancreático e entérico, constituem o cálcio endógeno, juntando-se com o cálcio

dietético não absorvido no trato gastrointestinal para serem eliminados juntamente com as fezes. (SPINOSA, et al., 2006).

As perdas de cálcio também ocorrem pelas excreções do leite, suor e urina, entretanto a excreção urinária tem maior importância do ponto de vista quantitativo, resultado da fração do filtrado pelos glomérulos e da fração reabsorvida nos túbulos renais. Cerca de 60% da reabsorção tubular de cálcio ocorrem nos túbulos proximais e 20 a 25 % na alça de Henle, sendo que uma menor quantidade, entre 8 a 10 % do cálcio filtrado, é reabsorvido nos túbulos proximais por mecanismos saturáveis presentes nas membranas, os quais são os principais alvos da regulação hormonal da excreção de cálcio. (SPINOSA et al., 2006).

Ao contrário, a calcitonina reduz a reabsorção tubular proximal de cálcio independentemente do PTH. Desta forma, a hipercalcúria pode ocorrer, devido a supressão da paratireoide ou exacerbação da função tireoidiana ou após altas doses do hormônio do crescimento (GH) que estimula absorção intestinal e reabsorção óssea. (NRC, 2001).

Quanto aos efeitos dos hormônios insulina, glucagon e ADH na excreção renal ainda são controversos. Entretanto, em experimento com ratos e camundongos, os demonstraram elevar a reabsorção renal de cálcio e causar hipocalciúria. Da mesma forma, os estrogênios possuem efeito hipocalciúrico, enquanto que o excesso e produção contínua de glicocorticoides e mineralocorticoides pode desenvolver fosfatúria e hipercalcúria. Além desses efeitos, a reabsorção e excreção renal de cálcio pode ser alterada por vários fármacos, como os, antibióticos aminoglicosídicos administrados por via intravenosa, os diuréticos furosemida, ácido etacrínico inibidores da reabsorção de cloretos na alça de Henle, os gangliosídeos digitálicos que aumentam a excreção renal de cálcio, enquanto que os fármacos diuréticos, tiazidas e amilorida, os anti-inflamatórios, inibidores da síntese de prostaglandinas, aumentam a reabsorção renal de cálcio. (SPINOSA et al 2006).

Dieta com elevada ingestão de fosfato pode reduzir a excreção urinária de cálcio, por estimular as glândulas das paratireoideas a secretar o (PTH) e este agir aumentando a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase responsável pela produção de calcitriol por efeito tubular direto e assim promover o aumento da reabsorção de cálcio

e diminuição do fósforo. No entanto, quando em excesso, o magnésio pode desencadear um quadro de hipercalcúria e hipocalcemia respectivamente, uma vez que o magnésio é capaz de competir pelos sítios de reabsorção na alça de Henle, além de suprimir a secreção endógena do PTH. (SPINOSA et al., 2006).

2.4.2. Alteração do Nível Sérico de Cálcio na Hipocalcemia

A alteração metabólica causada pela hipocalcemia é decorrente da rápida e intensa mobilização do cálcio da corrente sanguínea e de outros órgãos e tecidos do corpo, para suprir a alta produção e concentração na composição do colostro e do leite na glândula mamária no início da lactação. (RADOSTITS et al., 2006).

No final da gestação e logo após o parto, a vaca permanece com cálcio plasmático abaixo dos níveis basais e isso pode desencadear a manifestação dos sinais clínicos característicos da fase aguda ou grave da hipocalcemia. (SMITH et al., 2006). As manifestações clínicas da doença podem ocorrer nas primeiras 24 horas antes do parto, mas a maior incidência ocorre nas primeiras 12 horas após o mesmo, podendo se estender por até 72 horas após o parto. (HORST, 1997).

Mecanismos compensatórios homeostáticos responsáveis por elevar os níveis de cálcio séricos total que em situação de hipocalcemia como ocorre no final da gestação e início da lactação trabalham torna-se insuficiente na regulação do cálcio sérico total através do aumento da absorção intestinal e da reabsorção renal de cálcio estimulada pela vitamina D e o paratormônio (PTH) sendo este último o principal responsável por elevar os níveis sérico de Ca através da mobilização do mineral do osso para o sangue pelo o processo da reabsorção óssea. (RADOSTITS et al., 2002).

As necessidades de cálcio pela vaca no período de seco são relativamente baixas, além das perdas de cálcio serem menores, sendo assim ocorre uma redução na absorção intestinal do mineral através da dieta, devido ao baixo consumo de matéria seca nas últimas três semanas da gestação e redução da mobilização do cálcio do osso pelo o PTH. (CORREA et al., 2001).

Durante o período de transição, a vaca necessita de aproximadamente de 20 a 30 gramas de cálcio por dia para suprir suas necessidades fisiológicas, sendo que 10 a 12 gramas são direcionados para as perdas endógenas e mais 10 gramas para o crescimento fetal, podendo chegar a uma exigência de mais de 30 gramas no final da gestação (CORBELINE, 1998). Segundo Horst. (1997), para cada 10 kg de colostro secretado, são necessários 22 gramas de cálcio. Desta forma, uma vaca produzindo em média 10 litros de colostro, perde cerca de 22 gramas de cálcio por ordenha. Sendo assim, a quantidade de cálcio em 9 litros de colostro equivale a todo o cálcio iônico presente no sangue de uma vaca, significando dizer que ocorre uma perda de aproximadamente nove vezes maior, do que o cálcio presente em todo o sangue do animal, (CORBELINE, 1999).

No período seco da vaca, a necessidade de cálcio se torna pequena e os mecanismos de compensação responsáveis por elevar os níveis séricos de cálcio no sangue não respondem à grande e rápida demanda do mineral num curto espaço de tempo. Em decorrência das perdas de cálcio da corrente sanguínea de forma rápida durante o parto e início da lactação, os mecanismos homeostáticos de cálcio tornam-se ineficientes para manter os níveis basais do mineral. (HORST, 1997). Desta forma, dietas fornecidas as vacas no período seco, contendo certas quantidades de cálcio diariamente pode promover diretamente no desenvolvimento da hipocalcemia. Embora essas dietas atendam às exigências diárias de cálcio ingerido pelo o animal durante o período da seco, no entanto as mesmas promovem à redução na estimulação dos mecanismos compensatórios responsáveis pela reabsorção óssea, renal e absorção intestinal do cálcio através do hormônio (PTH) e da vitamina D. (NRC, 2001).

No período de baixa exigência de cálcio, a paratireoide inibe a secreção e liberação do (PTH), sendo este um hormônio responsável direto por elevar os níveis séricos de cálcio no sangue através dos processos da reabsorção óssea, além de atuar indiretamente na estimulação da vitamina D na absorção intestinal de cálcio e também estimular a enzima renal 1-alfa-hidroxilase a induzir a produção do metabólito da vitamina D. (GOFF, 2008).

Os mecanismos responsáveis por elevar o nível de cálcio na corrente sanguínea levam alguns dias para serem ativados, enquanto que a diminuição do

cálcio ocorre de forma rápida e conseqüentemente desencadeia na inibição da ação da acetilcolina e como conseqüência ocorre uma disfunção neuromuscular e a vaca passa a apresentar sinais clínicos, letargia, anorexia, em situações mais graves aumento da excitabilidade neuronal, laringoespasma, cabeça voltada para o flanco ou apoiada no solo em posição estendida, tremores musculares, ataxia, posição de decúbito lateral tetania e convulsões, no exame físico podem ser observadas, taquicardia, hipotermia variando entre 35,5 a 37,8 C^o, atonia gastrointestinal, com discreto timpanismo. (MARTIM-TEREZO 2014). De acordo com a NRC. (2001), os valores de referências nas concentrações de cálcio séricos total e ionizado nas vacas múltiparas, normocêmicas são em torno de 2,2 a 2,5 mmol e 9 a 10 mg/dL ou 4,4 a 5 mEq/L respectivamente.

Em virtude dessa desordem metabólica, a maioria das vacas passam por uma hipocalcemia subclínica no período do pós-parto, podendo estender por até 10 dias após o mesmo. Como conseqüência, ocorrência da hipocalcemia clínica, que leva o animal à perda do tônus muscular, devido à inibição da ação da acetilcolina presente nas junções neuromusculares de se propagar até a célula muscular e efetivar o processo de contração muscular, resultando no relaxamento da musculatura esquelética, que por sua vez provoca a paralisia flácida e impede a vaca de levantar e caminhar (ARIOLI e CORRÊA 1999), além de interferir na mobilidade da musculatura lisa do útero e do trato gastrointestinal e conseqüentemente predispõe o animal a outras complicações como parto distócico, retenção de placenta, deslocamento do abomaso, timpanismo e outras doenças. (CUI, 2019).

2.4.3. Alteração do Nível Sérico de Magnésio na Hipocalcemia

A redução do nível sérico de magnésio em casos crônicos pode provocar efeitos nocivos a homeostase do cálcio e resultar em hipocalcemia. Pois a diminuição acentuada de magnésio sérico total pode inibir a produção e secreção do PTH e calcitriol. A hipomagnesemia menos intensa parece interferir nas ações destes hormônios, por induzir resistência das células-alvo aos efeitos fisiológicos do PTH e calcitriol. (SPINOSA, 2017). Segundo (TAKANA e DELUCA, 1973), diminuição da

secreção do PTH está relacionado com o baixo nível de magnésio no sangue e na ocorrência de hipocalcemia promove uma redução na sensibilidade tecidual ao PTH. Na transdução do sinal intracelular, o magnésio é um importantíssimo cofator em resposta ao PTH. Sendo assim a hipomagnesemia interfere na ação do paratormônio independentemente da presença de alcalose metabólica. Desta forma, a hipocalcemia associada ao baixo nível sérico total de magnésio, pode afetar o metabolismo do cálcio e contribuir para o agravamento dos sinais clínicos, devido ao efeito negativo na inibição do (PTH) e todo equilíbrio homeostático do cálcio. (TAKANA e DELUCA, 1973).

2.4.4. Alteração do Nível de Fósforo na Hipocalcemia

A redução no nível sérico de fósforo é um achado clínico frequentemente observado em vacas leiteiras no início da lactação. A hipocalcemia promove a redução da absorção intestinal de fósforo, devido à diminuição na secreção do (PTH) (NRC, 2001). De certa forma, a redução do nível de fosfato no sangue é resultado do declínio de cálcio sérico total e da longa posição do decúbito que o animal pode apresentar. Sendo assim, a diminuição do nível sérico de cálcio e fósforo, contribui tanto para a manifestação dos sinais clínicos da hipocalcemia clínica, quanto no insucesso do tratamento, fazendo com que a vaca permaneça em decúbito mesmo após a intervenção terapêutica com borogluconato de cálcio endovenoso (GOFF, 2008).

A gravidade dos sinais clínicos da hipocalcemia está relacionada diretamente com o nível de fósforo inorgânico. Desta forma, a involução dos sinais clínicos está relacionada à resposta positiva aos valores em níveis basais de fósforo na corrente sanguínea. Sendo assim, casos de hipocalcemia recidiva, pode ocorrer sem manifestação de um quadro de hipofosfatemia (NRC, 2001). Entretanto, grandes concentrações de fósforo sérico podem estar relacionadas com o baixo nível de cálcio sérico total, devido a interferência do mesmo na síntese de 1,25-dihidroxitamina D 3, através da inibição da ação da enzima 1- α -hidroxilase, reforçando a hipótese de que o fornecimento de doses de fósforo superiores a 50 gramas por dia aumenta a incidência da hipocalcemia e febre do leite. (NRC, 2001).

2.4.5. Doenças secundárias à hipocalcemia

As doenças secundárias à hipocalcemia surgem em decorrência da baixa redução do nível sérico de cálcio durante o período de transição da vaca e está por sua vez predispõe o animal a vários distúrbios metabólicos e infecciosos no início da lactação. (GOFF, 2008).

O baixo nível de cálcio plasmático nas vacas, além de causar a paresia puerperal, pode também desencadear outras doenças secundárias ou associadas a hipocalcemia. (CUI et al., 2019). Martinez. (2012), em um estudo, demonstra a ocorrência na redução no número de neutrófilos, além da capacidade de fagocitose e explosão oxidativa serem prejudicadas em vacas afetadas por hipocalcemia, o que em parte pode explicar o aumento do risco de doenças infecciosas em decorrência do baixo nível sérico de cálcio. O nível celular e a função suprimida das células imunes são mediadas pela concentração reduzida de cálcio citosólico. Animais acometidos por esses distúrbios metabólicos podem passar por um quadro de imunossupressão, devido a depleção intracelular no acúmulo de cálcio nas células sanguíneas o que pode aumentar a incidência de doenças nos animais hipocalcêmicos tais como, metrite e mastite. (MARTINEZ et al., 2016)

Metrite em vacas pode apresentar um quadro de inflamação sistêmica por cerca de quatro semanas após o parto, podendo levar ao comprometimento da função hepática e do estado metabólico alterado pelo aumento do nível de triglicerídeos e diminuição das concentrações de glicose, cálcio e fósforo. Segundo Martinez et al, (2012), vacas com hipocalcemia subclínica apresentam maior probabilidade de desenvolverem metrite e metrite puerperal em 47,3 e 30%, Além de apresentar redução na concentração e percentagens dos neutrófilos Vacas hipocalcêmicas apresentam concentrações elevadas de ácidos graxos não esterificados e β -hidroxibutirato em comparação com vacas normais. Para cada 1 mg /dL de cálcio aumentado no plasma, o risco de uma vaca desenvolver metrite reduz em 22%, além de um melhor e menor intervalo de parto. (MARTINEZ et al., 2012). Segundo, Neves et al., (2018), a concentração plasmática de cálcio não foi associada ao risco de metrite em vacas da primeira lactação, mas observou-se uma associação

em vacas nos 2^o, 3^o e 4^o dia, com limiares críticos na concentração plasmática de cálcio menor que 2,15, 2,10 e 2,15 mmol/L, respectivamente, (NEVES et al., 2018).

Pateli et al., (2017), verificaram que 89% da incidência de deslocamento de abomaso ocorreram em vacas leiteiras com nível sérico de cálcio reduzido logo após o parto, em comparação com outros animais. O baixo nível de cálcio no sangue promove a inibição da motilidade do abomaso em concentrações inferiores a (4,8mg/dL), o cálcio está relacionado diretamente com a amplitude e quantidade das contrações da musculatura do trato gastrointestinal e a sua diminuição aumenta os riscos do deslocamento do abomaso. (MELENDEZ, 2017).

Alguns autores relacionam a hipocalcemia subclínica a baixa concentração de cálcio plasmático e esta condição pode afetar as contrações da musculatura lisa e musculatura esquelética dependentes de cálcio, a redução dos tônus musculares do abomaso pode resultar no acúmulo de gás, os quais são fatores predisponentes para o desenvolvimento do deslocamento de abomaso. A redução da concentração de cálcio sérico total está associada ao risco de metrite ou de deslocamento do abomaso nos animais de segunda lactação, no 2^o dia após o parto esses animais apresentam um limiar menor que 1,97 mmol /L, no 4^o dia para vacas acima da terceira lactação apresentam limiar menor de 2,20 mmol /L, (NEVES et al., 2018). Desta forma, estas alterações podem causar estase gastrintestinal e conseqüentemente atonia abomasal. A hipocalcemia subclínica reduz as contrações ruminais, além de afetar a ruminação e a taxa de passagem de partículas, influenciando na distensão do rúmem. (MARTINEZ et al., 2012).

Retenção de placenta ocorre pela falha na expulsão das membranas fetais durante terceiro estágio do trabalho de parto. É uma complicação comum do pós-parto em ruminantes, particularmente nos bovinos, que corre devido a uma falha na deiscência e expulsão da placenta, sendo considerada uma patologia quando persistir por mais de 12 a 24 horas (MELENDEZ e RISCO, 2005). Entretanto, Radostits et al., (2006), mencionam que o prazo limite para a expulsão das membranas fetais situa-se entre seis a oito horas após o parto. Segundo Eiller e Fecteau. (2007), retenção da placenta pode ser por causa primária, quando há transtorno no destacamento das membranas fetais ou secundária quando a retenção é promovida pela dificuldade mecânica na expulsão das membranas fetais decorrente da atonia uterina.

De acordo com Gunay et al. (2011), a ocorrência de retenção de placenta pode ser devida a fatores mecânicos, nutricionais, infecciosos e de manejo.

As causas mecânicas são influenciadas por distocia durante o parto, as causas nutricionais são em decorrência principalmente de deficiências de energia, proteínas, vitaminas e minerais, principalmente o cálcio, enquanto que as doenças infecciosas e reprodutivas estão relacionadas com outras enfermidades como, brucelose e a leptospirose, enquanto que as causas vinculadas ao manejo incluem o estresse e o ambiente dos animais. Outros autores acreditam de que a retenção de placenta é um dos principais fatores de risco no desenvolvimento da metrite puerperal. Radostits et al., (2006) mencionam que em casos de retenção de placenta, a probabilidade da vaca desenvolver metrite puerperal é de 50%, apresentando uma probabilidade 25 vezes maior, quando comparada a fêmeas sem ocorrência de retenção de placenta. Segundo Hafez. (2004), a retenção placentária ocorre mais frequentemente em vacas de raças leiteiras do que em animais de corte, atribuindo aos fatores como, higiene deficiente e o estresse responsável por afetar a vaca leiteira na época do parto, especialmente em alojamentos individuais.

Mastite associada a hipocalcemia está relacionada à ausência da contração da musculatura do esfíncter da teta, responsável pelo fechamento do orifício da mesma após a ordenha, o que permite a entrada de microrganismos e conseqüentemente resulta num maior risco de o animal desenvolver mastite. (HAFEZ, 2004)

Timpanismo, ocorre devido à redução da motilidade do ruminal, que por sua vez promove à atonia e distensão do rúmen, que por sua vez impedi do animal eructar os gases através do processo de ruminação, que por sua vez aumenta o risco da ocorrência do tipamnismo, (RADOSTITS et al., 2006))

2.5. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos característicos da hipocalcemia são inapetência, tetania, inibição da micção e defecação, paralisia flácida, excitabilidade neuronal, convulsões, atonia ruminal, taquicardia, hipotermia, coma, podendo progredir para morte caso não seja tratada a tempo hábil. (SPINOSA 2017). Clinicamente a hipocalcemia pode

apresentar três estágios clínicos diferentes, que associados à dosagem do nível sérico total de cálcio, fósforo e magnésico, pode ser classificada em três estágios clínicos, estágio I por apresentar a forma subclínica ou moderada, estágio II ou clínica manifesta-se de forma aguda também conhecida como febre do leite, e o estágio III, responsável por apresentar os sinais clínicos mais grave. (SMITH et al., 2006).

2.5.1. Estagio I

No primeiro estágio ou na forma subclínica, a vaca permanece em estação, entretanto, apresenta sinais de hipersensibilidade excitabilidade e tremor muscular da cabeça e membros, com orelhas pendulares e espasmos discretas no flanco e região lombar. (SMIHT et al., 2006). De acordo com Goff. (2008) a hipocalcemia subclínica ocorre em fêmeas bovinas que apresentam teores de cálcio sérico total e ionizado menores que 8,0mg/dL e 2,2mmol/L, respectivamente. Discretamente o animal pode apresentar ataxia ao caminhar ou andar cambaleante, podendo até arrastar-se com as pontas dos membros posteriores. Quando, em estação é possível observar sinais de agitação, vocalização e respiração com a boca aberta e extensão da língua para fora da cavidade oral e ranger de dentes. (RADOSTITS et al., 2002). Caso não seja instituído um protocolo terapêutico a base de cálcio, o animal pode desenvolver sinais mais agudos da doença passando para hipocalcemia clínica.

2.5.2. Estagio II

No segundo estágio da hipocalcemia, caracteriza-se por um estado mais grave, sendo classificado de hipocalcemia clínica ou febre do leite. Durante este estágio, a vaca apresenta-se incapacidade de permanecer em estação, mas ainda é capaz de manter em decúbito esternal, sendo possível observar os sinais de depressão, anorexia, desidratação, mufla seca e temperatura corporal subnormal entre 36 C° a 38 C°, além de extremidades frias mesmo em ambiente quentes, é possível também constatar taquicardia com redução da intensidade de bulhas cardíacas, (RADOSTITS et al.,2006). Estase gastrintestinal devido à paralisia da musculatura lisa, podendo

desencadear em um timpanismo, incapacidade em defecar e perda dos tónus do esfíncter anal, perda da capacidade de micção, interrupção do parto ou retenção de placenta é possível ocorrer, devido a inércia uterina. As pupilas devem se encontrar dilatadas, verificando-se ausência ou retardo do reflexo à luz. Além desses sinais clássicos, quando em decúbito esternal, a vaca hipocalcêmica pode apresentar a cabeça estendida voltada para o flanco, com a curvatura em forma de “S”, sinal característico de vaca com hipocalcemia severa. (RADOSTITS et al., 2002)

2.5.3. Estagio III

No terceiro estágio, o animal manifesta perda contínua da consciência, progredindo para o coma. O paciente apresenta uma completa flacidez muscular, incapaz de responder aos estímulos e de manter-se em decúbito esternal, progredindo para um timpanismo grave. O prognóstico, nestes casos é desfavorável com animal progredindo para uma contínua piora, aumento do débito cardíaco tende a ocorrer, o pulso podendo estar praticamente indetectável e uma frequência cardíaca podendo chegar a 120 por minutos e consequente morte. (SMIHT et al., 2006).

2.6. DIAGNÓSTICO DA HIPOCALCEMIA

O diagnóstico da hipocalcemia é basicamente através da anamnese, histórico, sinais clínicos, exame físico do animal, e resposta positiva ao protocolo terapêutico a base de gluconato ou borogluconato de cálcio por via intravenosa, além dos exames laboratoriais através da dosagem de cálcio, fósforo e magnésio. Entretanto, estes últimos não são utilizados frequentemente devido a urgência da terapia e inviabilidade da logística no envio das amostras para os laboratórios. Na maioria dos casos de hipocalcemia clínica ou febre do leite, os animais tratados a tempo respondem de forma satisfatória ao tratamento logo nas primeiras horas após a terapia, recuperam-se rápido e a partir de 1 a 3 horas, ficam em estação e passam a andar e se alimentar normalmente seguida. (RADOSTITS et al., 2006)

2.6.1. Achados Laboratoriais

Amostras de sangue devem ser obtidas antes do tratamento para que se possa confirmar o diagnóstico, mediante avaliação das concentrações séricas de cálcio total e ionizado. A determinação do teor de cálcio sanguíneo é particularmente importante nos animais que respondem à terapia. De acordo com Blanc et al. (2014), os valores de referência de cálcio no sangue variam entre laboratórios, mas em vacas adultas normocêmicas, os valores de referência do cálcio sérico total e ionizado são mantidos entre 8,0 a 9,9 mg/dL e 2,1 e 2,5 mmol/L respectivamente. Nos animais com hipocalcemia subclínicas apresentam valores de cálcio plasmático entre 5,5 e 8,5 mg/dL e 1,38–2,0 mmol/L, sendo possível observar os primeiros sinais clínicos, no estágio inicial o parto ou logo após o mesmo. As concentrações de cálcio sérico total entre 3,5 a 5,5 mg/dL, são mensuradas no segundo estágio da doença. No terceiro estágio, a concentração de cálcio sérico total pode ser inferior a 2 mg/dl e cálcio ionizado menor que 1mmol/l (SMIHT et al., 2006).

As concentrações séricas de magnésio em animais hipocalcêmicos apresentam uma correlação inversa às concentrações séricas de cálcio. Em animais com valores de cálcio normais geralmente apresentam concentrações de magnésio entre 2,3 a 2,8 mg/dL nos animais com hipocalcemia subclínica, o teor de magnésio sérico é mensurado em torno de 3,2 mg/dL; hipocalcemia clínica em cerca 3,3 mg/dL e hipocalcemia severa em torno de 3,4 mg/dL (LARSEN et al., 2001).

As concentrações dos níveis de fósforo inorgânico em vacas normocêmicas geralmente oscilam entre os valores de 4,3 a 7,7 mg/dL e 1,4 a 2,5 mmol/L, entretanto, nos casos de hipocalcemia, podem ser mensuradas valores em torno de 1,5 a 3,0 mg/dL e 0,48 a 0,97 mmol/L. A concentração de fósforo varia de acordo com o grau da hipocalcemia. Geralmente animais com hipocalcemia subclínica apresentam entre 2,0 a 2,7 mg/dL, com hipocalcemia clínica entre 1,4 e 1,8 mg/dL e com hipocalcemia severa entre 1,0 e 1,2 mg/dL, respectivamente, (CAPLE, 1991).

Animais hipocalcêmicos podem apresentar glicemia dentro dos níveis normais de referência ou levemente aumentada, devido a uma interferência na secreção da insulina pelas células beta. A verificação dos níveis de cortisol no sangue e do

hematócrito tendem a aumentar em vacas que apresentam um déficit de cálcio, devido ao estresse e à desidratação, sendo está mais acentuada nos animais que não respondem a intervenção terapêutica. Durante a fase hipocalcêmica as vacas aumentam a concentração de cortisol plasmático, podendo levar à imunossupressão, favorecendo o desenvolvimento de outras patologias, como mastite e metrite. (WAAGE, 1984)

No teste bioquímico, os níveis de Creatina Quinase CK e Aspartato Amino Transferase (AST) podem apresentar elevadas devido à lesão muscular por decúbito prolongado causado pela falta da contração muscular, decorrente da hipocalcemia, (BLANC et al, 2014).

2.6.2. Achados de Necropsia

Dentre os achados de necropsia, macroscopicamente não há lesão patognomônica sugestiva da hipocalcemia. Alguns autores sugerem que a flacidez da musculatura cardíaca seja uma alteração devido ao baixo teor de cálcio, porém muito difícil sua avaliação. (RADOSTITS et al.,2002).

A aspiração do conteúdo ruminal e a detecção de lesões musculares são comuns em vacas hipocalcêmicas. Entretanto, esses sinais podem sugerir hipocalcemia concomitante, mas não deve ser considerada como diagnóstico, pelo fato do surgimento de outras doenças associadas a hipocalcemia poderem ocorrer, incluindo a retenção de placenta, prolapso uterino, distocia, deslocamento de abomaso, timpanismo, mastite e metrite, (SMIHT et al., 2006)

2.6.3. Diagnóstico Diferencial da Hipocalcemia

O diagnóstico diferencial para a hipocalcemia e febre, baseia-se nos sinais clínicos como, paralisia e depressão da consciência das vacas recém paridas. O diagnóstico é confirmado pela resposta positiva ao protocolo terapêutico de cálcio

administrado por via intravenosa e pelos os exames complementares, hemograma e bioquímico.

Diversas doenças provocam decúbito em vacas recém paridas e estas devem serem diferenciadas da hipocalcemia, entre elas estão outras doenças metabólicas como a hipomagnesemia, hipofosfatemia, cetose, além das doenças associadas à toxemia e o choque, lesões da pelve e membros pélvicos, miopatia degenerativa e a raiva. (RADOSTITS 2006).

A hipocalcemia acomete vacas adultas, multíparas, de média a alta produção de leite, entre 24 horas antes do parto a 72 horas após o mesmo e inicia com sinais clínicos, de excitação e tetania, em seguida, depressão, coma, hipotermia, flacidez, dilatação da pupila e bulhas cardíaca fraca, além da ausência de movimentos ruminais e aumento da frequência cardíaca com agravamento do quadro. Nos achados laboratoriais apresenta, valores de cálcio abaixo de 5 mg/dl 1,25 mmol/l, magnésio sérico aumentado de 3 mg/dl 1,25 mmol/l, e redução do fosfato inorgânico, (RADOSTITS et al., 2002)

2.6.3.1. Hipofosfatemia

A hipofosfatemia geralmente acompanha a febre do leite, suspeita-se que seja a causa do decúbito prolongado em vacas, devido ao atraso da resposta parcial a terapia com cálcio. Animais hipofosfatemicos apresentam concentrações baixas de fósforo inorgânico, além de não responderem após terapia com infusões de cálcio.

2.6.3.2. Hipomagnesemia

A Hipomagnesemia pode ocorrer secundária a hipocalcemia ou como a única causa de decúbito, porém são comuns os achados de hiperestasia, tetania, taquicardia e convulsões, em vez dos sinais clássicos de depressão e paresia, característico da hipocalcemia. (SMIHT et al., 2006).

2.6.3.3. Cetose

Na cetose, o animal pode responder a terapia com cálcio, porém o animal não é capaz de sair da posição de decúbito, como ocorre após terapia endovenosa de cálcio no caso de febre do leite. As complicações de cetose podem ocorrer quando o animal passa a manifestar sinais clínicos de alteração neurológica, como lambadura, andar em círculo e vocalização anormal. (RADOSTITS et al., 2002)

Vacas hipocalcêmicas manifestam-se com tetania, fraqueza muscular acentuada e decúbito, além de responder imediatamente a terapia com cálcio. Na cetose, além dos sinais clínicos citados anteriormente, observa-se perda acentuada do escore de condição corporal, ocorrência de hálito cetônico devido à presença de corpos cetônicos. Nos achados laboratoriais presença de corpo cetônicos no sangue, urina e leite, diminuição da concentração de glicose, aumento da uréia e creatinina e as enzimas hepáticas (AST) e (GGT) aumentadas sugerindo dano no hepático (VAN CLAEFF, 2009)

2.6.3.4. Toxemia

Doenças associadas à Toxemia e ao Choque ocorrem de forma esporádica, geralmente secundária a algumas doenças como a mastite, decorrente da higiene precária, da peritonite difusa devido a perfuração do retículo por corpo estranho, da ruptura do útero ou vagina com histórico de partos distócicos. Os sinais clínicos observados são decúbito, depressão ou coma, sonolência, focinho seco, hipotermia, estase intestinal, frequência cardíaca acima de 100bpm, podendo encontrar o animal gemendo. (RADOSTITS et al.,2002)

Em caso de mastite, ao exame da glândula mamária, observa se aumentado de volume e presença de secreção aquosa a mucopurulenta. (RADOSTIS et al.,2002)

Na peritonite difusa observa-se depressão grave, febre, fraqueza, estase ruminal, desidratação, gemido a cada respiração, taquicardia e sons de chapinhar de líquidos ao balotamento do abdômen íleo sem motilidade. (RADOSTITS et al., 2002)

A patologia clínica pode revelar acentuada leucopenia, cálcio sérico podendo ou não estar abaixo e no teste do Califórnia Mastite Teste (CMT) o mesmo positivo para mastite. A resposta ao tratamento da toxemia e do choque geralmente é ruim com prognóstico reservado, podendo haver morte se for adotada uma terapia com cálcio ou magnésio. (RADOSTITS et al., 2002)

2.6.3.5. Lesões

Lesões pélvicas podem ocorrer no momento do parto devido ao acentuado relaxamento dos ligamentos da cintura pélvica ou de forma traumática. Pode apresentar-se de forma suave a grave, sendo decorrentes de parto difícil e prolongado. O rompimento do músculo gastrocnêmico, o deslocamento da articulação coxofemoral e paralisia radial são responsáveis por 8,5% das lesões pélvicas relacionadas ao parto. Durante a passagem do bezerro, ocorre uma lesão traumática dos nervos pélvicos, podendo-se observar hemorragias profundas e superficiais, e degeneração histopatológica dos nervos ciáticos. Geralmente ocorre com maior frequência em novilhas com partos difíceis e vacas com baixa condição corporal. (RADOSTITS et al., 2006).

Os sinais clínicos característicos são a incapacidade do animal de se levantar e ficar em estação, dificuldade em rastejar, animal permanece em posição de decúbito, apático, claudicação repentina com membro acometido estendido e possivelmente rotacionado, crepitação da articulação do quadril à abdução e rotação do membro, na palpação retal pode-se observar a cabeça do fêmur, cursa por um período longo por entre uma a duas semanas, os parâmetros vitais se apresentam dentro dos valores de referência. Na ruptura do gastrocnêmico, o jarrete permanece sobre o solo quando a vaca tenta se levantar. Apresenta excessiva mobilidade lateral do membro com deslocamento do quadril. Na patologia clínica, observa-se aumento da (CPK) e (AST), caso haja lesões musculares acentuadas. (RADOSTITS et al., 2006).

As lesões pélvicas não respondem ao tratamento terapêutico por infusões de cálcio. O tratamento preconizado é específico a cada tipo de lesão podendo ser cirúrgico, medicamentoso e/ou de suporte. Por vezes se faz necessário erguer o animal com o auxílio de um gancho. Prognóstico ruim se não houver recuperação no terceiro dia. (RADOSTITS et al., 2002).

2.6.3.6. Alimentação

Síndrome da vaca gorda, pode ocorrer em vacas de leite ou de corte gordas durante o final da gestação ou no momento do parto. Apresenta sinais clínicos semelhantes aos da febre do leite, porém no achado de laboratorial, evidência doença hepática. Quanto à resposta ao tratamento, deve-se tratar com glicose e insulina, oferecendo-se forragens palatáveis e de excelente qualidade, (RADOSTITS et al., 2002).

2.7. TRATAMENTO DA HIPOCALCEMIA

O tratamento da hipocalcemia baseia-se na manifestação do quadro clínico do animal, para instituir o protocolo de tratamento adequado com base nas soluções e concentrações de cálcio, doses e vias de administração do fármaco. Deve-se priorizar o tratamento dos quadros em que o animal manifesta os sinais clínicos agudo a grave da hipocalcemia ou em casos de terapia de hipocalcemia crônica. Sendo assim, o tratamento da hipocalcemia com fármacos a base de cálcio por via intravenosa é o tratamento de eleição nos quadros clínico ou grave, enquanto que em situações mais brandas ou complicações a via subcutânea e oral deve ser utilizada em protocolos terapêuticos. (SPINOSA, 2017). (ARIOLI e CORRÊA, 1999)

2.7.1. Vias de Administração

2.7.1.1. Administração Via Intravenosa

A intervenção terapêutica intravenosa de cálcio é indicada nos quadros de hipocalcemia em paciente que apresentam sinais clínicos de hipocalcemia aguda e grave ou quando é mensurado concentração de cálcio sérico total inferior à 7,5 mg/dL, (RADOSTITS et al., 2006). A administração de cálcio por via intravenosa permite uma ação mais rápida do fármaco na corrente sanguínea que por sua vez promove uma melhor absorção e biodisponibilidade do mineral para as células e tecidos. Uma vez disponível na corrente sanguínea o cálcio é distribuído para as células onde age em resposta à hipocalcemia através da produção dos impulsos nervosos periféricos, da condução dos impulsos na junção neuromuscular e da contração muscular (RADOSTITS et al., 2002).

Na produção de impulsos nervosos através dos nervos periféricos, o cálcio age na estabilização do potencial elétrico das células nervosas, impedindo a propagação dos estímulos involuntários através dos nervos periféricos, responsáveis por causar a tetania. (ARIOLI e CORRÊA, 1999)

Na condução de impulsos na junção neuromuscular, o cálcio age na liberação da acetilcolina, permitindo este mediador presente nas junções neuromusculares, que se propague até a célula muscular e efetive o processo de contração, pois, sem a presença o cálcio, não há liberação da acetilcolina e os estímulos pode chegar até os nervos periféricos, mas não se propagarem para as junções neuromusculares e consequentemente causa a paralisia. (ARIOLI e CORRÊA 1999).

Na contração muscular, o cálcio trabalha na modulação do grupo proteico da troponina c, a modular as cargas elétricas e promover o deslizamento de um feixe de actina sobre a miosina, desta forma permitindo a actina ter mais afinidade em relação a miosina. Com a falta da troponina c, não ocorre o deslizamento sobre o feixe de actina, não há contração muscular o que resulta na paralisia. ARIOLI e CORRÊA, 1999).

O glucoconato de cálcio assim como o borogluconato de cálcio são os fármacos de eleição para o tratamento endovenoso da hipocalcemia clínica em vacas, pelo o fato dos mesmos serem eficientes em relação a resposta do tratamento, além de

apresentar menores reações adversas e também por serem os fármacos mais encontrados no mercado atualmente. (OETZEL, 2012)

O gluconato de cálcio, pode ser administrado por via intravenosa na dose de 1 grama para cada 50 kg de peso vivo em apresentação de 500 ml. O protocolo terapêutico com o gluconato de cálcio demonstra ser eficaz e eficiente nos casos de hipocalcemia clínica. A aplicação deve ocorrer de forma lenta, em torno de 12 a 15 minutos. (OETZEL, 2012).

Em torno de 75 a 85% dos casos de febre do leite respondem ao tratamento tradicional, porém 15 a 25% das vacas podem apresentar complicações com outras condições. Alguns autores relatam que até 25 a 40% das vacas leiteiras responsivas à positivamente às terapias endovenosas com gluconato de cálcio, podem apresentar recidivas dentro de 12 a 48 horas. Neste caso, pode-se administrar cálcio por via oral logo após a administração de cálcio intravenoso no objetivo de minimizar o risco de hipocalcemia recidivas. (GOFF, 1999).

O borogluconato de cálcio deve ser administrado em dose de 50 a 100 mL, contendo 2 gramas do Gluconato de cálcio por mL. Essas doses podem ser aumentadas em até o dobro ou repetidas 2 a 3 vezes ao dia, em casos graves, (RADOSTITS, 2006). Na necessidade de grande volume de cálcio, aconselha-se a aplicação da metade da dose por via intravenosa e a outra metade por via subcutânea ou intramuscular distribuídas em várias partes do corpo do animal. (GOFF 2008). Estudos apontam que o borogluconato de cálcio demonstra ser eficiente no tratamento das vacas hipocalcêmicas, por não se registrar alterações nos níveis séricos do PTH. Além disto, observou-se que o borogluconato de cálcio associado a fluidos intravenosos e neostigmina foram importantes em tratamento de dilatação do ceco. (SPINOSA 2017).

A terapia por via endovenosa de cálcio é uma técnica bastante utilizada pelos médicos veterinários e tratadores de vacas com hipocalcemia, pelo fato da mesma apresentar praticidade e menor custo com o tratamento, entretanto o retardo na adaptação do metabolismo do cálcio pode ocorrer mesmo induzindo uma hipocalcemia em animais aparentemente saudáveis. (BLANC et al., 2014). Entretanto terapias contendo soluções de cálcio superiores a 11 gramas devem ser evitadas,

assim também não são recomendadas em tratamentos de vacas em posição de estação, (OETZEL E MILLER, 2012). A administração de borogluconato de cálcio seja feita de forma lenta entre 10-20 minutos, devido ao seu efeito cardiotoxico para o animal. Desta forma, em casos prolongados de hipocalcemia, deve-se utilizar suplementos energéticos, vitamina B12 a fim de neutralizar a necrose muscular e compensar as necessidades metabólicas, (OETZEL e MILLER, 2012).

A interação de medicamento com os fármacos contendo sais de cálcio pode ocorrer, neste caso o uso concomitante em soluções por via endovenosa que contenham as drogas, EDTA. Pode provocar a diminuição do nível sérico de cálcio Cefalotina, Nitrofurantina, Bicarbonato de Sódio, Tetraciclina e Estreptomicina, devendo assim ser evitada a utilização com essas substâncias. (JUNIOR et al 2011).

2.7.1.2. Administração Via Subcutânea

A via subcutânea também pode ser utilizada em tratamento com cálcio em animais manifestando os primeiros sinais clínicos da hipocalcemia ou em casos de arritmias em que a alteração da frequência cardíaca for detectada. Algumas limitações são consideradas quanto a via de administração. Destaca-se a velocidade de absorção por ser uma das desvantagens. (SPINOSA, 2017). Em contrapartida, a via subcutânea é mais segura em relação aos efeitos cardiotoxicos do cálcio. Na prática terapêutica, aplicação de 50% da dose por via intravenosa e a outra metade por via subcutânea, é capaz de responder de forma satisfatória em crises de hipocalcemia. Sendo assim, acredita-se que este procedimento promova liberação de forma mais prolongada do cálcio na corrente sanguínea. Entretanto, a aplicação subcutânea pode não ser tão eficiente, devido à baixa perfusão periférica e menor absorção do cálcio, devendo então ser evitada como terapia única. (RADOSTITS et al., 2002).

2.7.1.3. Administração Via Oral

A administração por via oral de sais de cálcio ou cloreto de cálcio por como uma alternativa de suporte adicional na terapia parenteral com gluconato de cálcio ou borogluconato de cálcio, quando utilizada com o objetivo de elevar os níveis de séricos cálcios podem ajudar na recuperação e na prevenção de hipocalcemia recidivante. (SMIHT et al., 2006). Pesquisas demonstram que vacas com hipocalcemia subclínica tratadas com solução contendo carbonato de cálcio por via oral, apresentam maiores níveis de cálcio plasmático após as primeiras 24 horas, em comparação com vacas tratadas por doses de cálcio por via intravenosa, (OETZEL, 2013). Entretanto, doses de cálcio por via oral como sais de cloreto e sulfato nos primeiros dias após o parto, devem ser evitadas em fêmea primíparas, sendo usadas apenas em vacas com risco de hipocalcemia clínica. (MARTINEZ et al, 2016). Estudos indicam que vacas de maior produção leiteira respondem satisfatoriamente a suplementação com bolus de cálcio, sendo a mesma benéfica, mesmo em granjas leiteiras com baixa incidência de hipocalcemia. (OETZEL, 2013). Entretanto, esta via de administração deve ser contraindicada para pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da formulação e em animais com bloqueio cardíaco e insuficiência renal grave. (OETZEL, 2013).

2.7.2. Complicações no tratamento da Hipocalcemia

As complicações no tratamento da hipocalcemia, são consequências de o cálcio exercer um efeito cardiotóxico direto, de modo que qualquer solução contendo este mineral deve ser administrada lentamente durante 10 a 20 minutos, sob auscultação cardíaca (RADOSTIS et al., 2002).

Administração de cálcio por via intravenosa de forma rápida, em concentrações e doses superiores às recomendadas pode desencadear uma série de efeitos adversos. (RADOSTITS, et al., 2006). Os riscos de complicações por concentrações de cálcio maior que 25 a 26 mg/dL podem ocorrer, quando este for administrado de forma rápida. A resposta desfavorável ao cálcio caracteriza-se por aumento na frequência cardíaca em vacas acometidas de toxemia e bloqueio cardíaco agudo em animais aparentemente normais, arritmias, bradicardia grave, disritmias cardíacas

graves ou até mesmo parada cardíaca e conseqüentemente a morte do animal, (HORST et al., 1997).

2.8. MEDIDAS PREVENTIVAS E DE CONTOLE DA HIPOCALCEMIA

2.8.1. Formulação e Adoção de Dietas Aniônicas no Período de Transição

Várias medidas foram criadas no sentido de encontrar uma solução para redução e controle da hipocalcemia, entre elas, as dietas com Diferença Cátion Aniônica da Dieta (DCAD) negativo juntamente com aferição do pH da urina demonstram ser uma estratégia, eficaz e menos onerosa na prevenção da doença (LEITE. 2003).

O controle e prevenção da hipocalcemia estão focadas em torno da estimulação dos mecanismos homeostáticos do cálcio através do fornecimento de dieta adequada no período seco das vacas (LEITE. 2003). Anteriormente a forma na equação mais apropriada na formulação do DCAD fora controversa, entretanto as metas análises recentes, demonstram que o uso de dietas formuladas com DCAD negativo, na equação $(Na + K) - (Cl + S)$ é a forma mais eficaz na prevenção e diminuição do risco de a vaca desenvolver hipocalcemia e febre do leite. (PETER et al., 2008).

Os mecanismos de ação das dietas aniônicas ainda não foram completamente elucidados, mas é evidências são fortes que, ao se fornecer uma dieta com alta quantidade de ânions em relação a cátions, a vaca apresenta uma discreta diminuição do pH sanguíneo sem causar sérios problemas fisiológicos ao animal pelo fato do pH sanguíneo ser tamponado pelos pulmões e os rins. (BLOCK 1994)

As dietas aniônicas atuam na melhora da homeostase do cálcio por estimular o organismo do animal a trabalhar para manter a neutralidade elétrica, sendo assim lança mão do equilíbrio entre os cátions como H^+ , K , Na^+ e ânions como Cl , SO_4 e HCO_3 . Desta forma, ao se fornecer dietas para vacas com DCAD negativo no final da gestação, eleva-se as concentrações intestinais de Cl e SO_4 , estes ânions em

excesso aos cátions após absorvidos são equilibrados com os cátions presentes no do organismo animal e aqueles ânions sendo absorvidos, promovem a manutenção neutralidade elétrica, através da excreção de HCO_3 da corrente sanguínea para o lúmen intestinal (BLOCK, 1994). Com o aumento de ânions na dieta e posteriormente absorção intestinal dos mesmos, o bicarbonato é direcionado para o intestino e promove a termoneutralidade, e redução do pH sanguíneo (BLOCK, 1994).

Sendo assim, a redução nas concentrações plasmática de HCO_3 , provoca a diminuição do pH sanguíneo, isto por sua vez estimula os mecanismos fisiológicos a serem mais ativos e passa a estimular o aumento das concentrações de cálcio por duas vias. Através do aumento da excreção de HCO_3 a partir dos ossos no objetivo de compensar a mobilidade do bicarbonato para o intestino, com isso o cálcio também passa a ser liberado na corrente sanguínea disponibilizando o mineral para a glândula mamária. E pelo aumento na atividade da vitamina D e PTH em que estimula a mobilização de cálcio para a corrente sanguínea, pois a produção de $(1, 25 \text{ O H D}_2 \text{ D}_3)$ é por um processo enzimático sensível a alterações no pH e qualquer mudança no pH intracelular altera a atividade enzimática. (BLOCK 1994).

A adição de sais aniônicos nas dietas pode beneficiar a concentração do cálcio sérico ionizado em vacas durante o período seco, mas apenas se alterar o estado ácido-básico o suficiente para reduzir o pH da urina abaixo de 7,5. Desta forma, dietas com redução do DCAD, aumenta o cálcio ionizado no sangue antes e após o parto, (OETZEL, 2013). Dietas ricas em cátions como o K e Na promovem o aumento do pH, e isso interfere na sensibilidade das células do tecido alvo ao hormônio da paratireoide PTH

O monitoramento dos animais alimentados com dietas formuladas com DCAD, pode ser realizado por meio da medição do pH da urina, sendo este um método efetivo eficiente e menos oneroso. (LEITE, 2003). Frigotto et al. (2010), confirmaram a avaliação da funcionalidade da acidificação da dieta e acrescenta que utilização do método do pH urinário pode prevenir doenças metabólicas em vacas no pré e a pós o parto.

A dieta com DCAD de -53 mEq/kg de matéria seca é capaz de reduzir o pH urina para 6,2 a 6,8 e assim demonstra ser a melhor alternativa para a vaca durante o

período seco, por promover uma melhor homeostase do cálcio de forma mais eficiente no pós-parto (MELENDEZ e POOCK, 2017). Entretanto, dieta com DCAD muito baixo durante o período de transição pode comprometer gravemente a fisiologia da vaca de forma desnecessária. Dietas assim apresentam poucas vantagens sobre as concentrações normais de cálcio durante o parto em comparação com dietas com DCAD negativo menor que -53 mEq kg MS (BLANC et al., 2014).

Estudos recentes revelam que em vacas alimentadas com dietas com DCAD menos negativa do que um DCAD de -53 mEq/kg MS, há diminuição dos os níveis séricos totais de cálcio logo após o parto, em comparação a outras dietas. Vacas alimentadas com dieta com DCAD negativo reduz a hipocalcemia clínica em 23,1%, além de reduzir drasticamente a incidência e o risco de hipocalcemia subclínica. Tais efeitos foram observados nas primeiras 48 a 72 horas após o parto. Dieta com DCAD negativo no período seco da vaca demonstra melhorar a atividade fagocítica, e intensidade de explosão oxidativa dos neutrófilos em todos os animais após o parto. (MARTINEZ et al., 2015)

2.8.2. Adição de Vitamina D e seus Metabólitos

Administração de vitamina D e seus metabólitos em aproximadamente uma semana antes do parto reduz a incidência de febre do leite em vacas com histórico prévio de hipocalcemia. (OETZEL, 2013).

Os metabólitos calcifediol e calcitriol agem na membrana das células alvos e se ligam a receptores específicos no núcleo celular (VDR), promovendo a síntese de proteínas específicas como, as calbindinas e outras proteínas ligantes de cálcio, estimulando o transporte do mineral. Desta forma, os metabólitos da vitamina D estimulam o aumento da concentração de cálcio por efeito direto através do aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo da dieta e também estimula a captação destes elementos da mucosa intestinal para a corrente sanguínea. Por efeito indireto estimulam a liberação de cálcio do osso para o sangue. (SPINOSA, 2017), além desses metabólitos também serem responsáveis pelo o metabolismo da vitamina

O calcitriol, assim como o cálcio e o fósforo, tende a se elevar na diminuição da vitamina D, além de também aumentar os estímulos dos hormônios PTH, GH, estrógenos e prolactina. O aumento destes hormônios provavelmente promove uma maior eficiência na absorção intestinal de cálcio em períodos de maior demanda do mineral, como ocorre nas fases do crescimento, lactação e gestação nos animais (SPINOSA, 2017). Recentemente, Martinez et al., (2018), revelaram que vacas alimentadas com o calcidiol, melhoram a proporção dos neutrófilos com atividade oxidativa, além de reduzir à incidência nos casos de retenção de placenta e metrite de 30,8% para 2,5% e 46,2% para 23,1%, respectivamente, assim também como a redução na incidência em vacas multíparas desenvolver outras patologias no início da lactação. Martinez et al. (2018), ressaltam que a combinação da dieta com DCAD negativo contendo 3 mg do calcidiol demonstra ser benéfica à saúde das vacas e reduz a morbidade de outras doenças em pelo menos 60%, em comparação com outros tratamentos. Vacas com morbidade alta apresentam menor concentração de cálcio sérico total e ionizado do que animais saudáveis.

Apesar das mudanças na saúde dos animais, a manipulação com DCAD negativo no pré-parto não influencia na reprodução das vacas, entretanto a alimentação com calcidiol aumenta a taxa de gestação em 55%, além de um menor tempo durante a ciclicidade e evidentemente aumento da produção. (MARTINEZ et al., 2018). Vacas com hipocalcemia subclínica apresentam concentrações elevadas de ácidos graxos não esterificados e β -hidroxibutirato em comparação com vacas normocêmicas. (MARTÍÍN-TERESO e MARTINEZ, 2014).

Atualmente uma ferramenta muito eficiente e prática na prevenção da hipocalcemia subclínica é a administração de cálcio por via oral. Segundo Oetzel, (2011), a suplementação de cálcio oral é uma excelente alternativa para prevenir a hipocalcemia subclínica e casos de recidivas de hipocalcemia clínica em vacas que foram tratadas com infusões de cálcio por via intravenosa, pois a vaca absorve quantidade efetiva do mineral logo após a terapia (GOFF, 1992). O cloreto de cálcio ou o carbonato de cálcio são os fármacos de eleição quando aplicados por esta via de administração. Esta técnica não causa irritações no trato gastrointestinal dos animais, além disponibilizar altos níveis de cálcio e magnésio por mais tempo, e da ótima aceitação pelos os animais, o que facilita na sua administração. (SPINOSA, 2017).

O protocolo de administração por via oral deve ser feito por soluções de sais cálcio em quatro doses de 350 mL, sendo a primeira na véspera do parto, a segunda no momento do parto, a terceira doze horas após o parto e a quarta e quatro horas após o parto, (RADOSTIS, 2006).

O fornecimento de sal mineral de qualidade juntamente com uma ração atrativa demonstra ser eficiente principalmente por manter os níveis séricos de cálcio e magnésio no sangue, pois o mesmo pode auxiliar na manutenção da concentração sérica desses minerais mais próxima dos valores de referência para a espécie bovina. Maiores níveis séricos de cálcio e magnésio foram encontrados em animais que consumiam sal mineral associado a ração. Animais suplementados com sal mineral apresentaram 35% a baixo dos valores de referência, enquanto que animais sem suplementação foram observados 65%. (BASTOS, 2014)

3. CONCLUSÃO

A hipocalcemia é uma doença de grande importância para a pecuária leiteira mundial, devido os danos causados à saúde dos animais, além dos impactos econômicos decorrentes das perdas produtivas e custos com intervenção terapêutica. Apesar da forma subclínica da doença apresentar-se menos grave à saúde das vacas, está requer maior atenção e cuidados por parte dos produtores, tratadores e veterinários, devido à ausência da manifestação dos sinais clínicos passar despercebida pelos mesmos, tendo como consequência o desenvolvimento de outras patologias associadas ou secundárias ao baixo nível de cálcio no sangue.

Sendo assim, a adoção de medidas preventivas e de controle demonstra ser eficaz para redução da hipocalcemia, sendo a mais adequada e eficaz, o fornecimento de dietas contendo sais aniônicos e ou sal mineral na ração no período de transição, além do monitoramento do pH da urina, e o fornecimento de cálcio oral mais calcidiol durante parto e início da lactação. As mesmas comprovam garantir efeitos benéficos para o controle da hipocalcemia e outras doenças concomitantes.

O período seco da vaca deve ser priorizado dentro da pecuária leiteira, onde medidas estratégicas deverão ser adotadas de modo a assegurar não só o controle das doenças metabólicas, mas também a saúde e produtividade do animal, assim também como assegurar o melhor o rendimento na produção leiteira e redução dos custos com intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ARIOLI, E. L., CORRÊA, P. H. S. Hipocalcemia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 43(6), pp.467-471. 1999.
- BASTOS, A. V. Níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio em vacas leiteiras com suplementação de sal mineral em alimento atrativo ou ad libitum. Monografia (graduação), Universidade de Brasília, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2014. Disponível em: <http://bdm.unb.br/bitstream/10483/8771/1/2014_AdrielVilelaBastos.pdf> Acesso em : 15 de novembro de 2019
- BLOCK, E. Manipulation of dietary cation-anion difference on nutritionally related production diseases, productivity, and metabolic responses of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, 77(5), pp.1437-1450, 1994.
- CAPLE, I. W. Metabolic Disorders. In: Howard J.L. **Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.311–412 317, 1991.
- CONEGLIAN, M. M., FLAIBAN, K. K., LISBÔA, J. A. Non-parturient hypocalcaemia in lactating dairy cows grazing in oat and perennial ryegrass pasture: study of predisposing factors. **Pesq. Vet. Bras.** 34(1):15-23, janeiro 2014.
- CORBELLINI, C.N. Etiopatogenia y control de hipocalcemia e hipomagnesemia en vacas lecheras. Seminário internacional sobre deficiências minerais em ruminantes, In: **Actas XXVII Jornadas Uruguayas de Buiatría**. Paysandú. P17-19.1999.
- Cui,L, Wang. H, Ding. Y, Li. J, Li.J. Alterações na rotina sanguínea, índices bioquímicos e expressões pró-inflamatórias de citocinas de leucócitos periféricos em vacas leiteiras pós-parto com metrite. **BMC Veterinary Research** volume 15, número do artigo: 157 (2019)
- DEGARIS, P. J., LEAN, I.J. Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. **The Veterinary Journal** v.176, p. 58–69. 2008.
- EILER, H., FEILEECTEAU, K. A. Retained placenta. **Current therapy in large animal theriogenology**. WB Saunders, p. 345-354, 2007.
- FIGUEIREDO, C. B., SANTANA JÚNIOR, H. A., SANTANA, E. O. C., FERREIRA, A. H. C., SANTOS MACIEL, M., OLIVEIRA, Z. F., CARDOSO, E. S., DA SILVA, A. L. Balanço Cátion Aniônico e Febre do Leite: Implicações na Bovinocultura Leiteira. **Revista Eletrônica Nutrime**. V. 11, N. 04, p. 3566- 3578, 2014. Disponível em: <https://www.nutritime.com.br/arquivos_internos/artigos/ARTIGO261.pdf> Acesso em : 10 de novembro de 2019
- FRIGOTTO, T. A.; NAVARRO, R. B.; SCHMIDT, P.; BARROS, F.; OLLHOFF, R. D.; ALMEIDA, R. D. Implicações clínicas e produtivas do pH urinário de vacas leiteiras de alta produção durante o período pré-parto. **Arquivos de Ciência Veterinária** 15 (4), 196-203. 2010.

GUNAY, A., GUNAY, U., ORMAN A. Effects of retained placenta on the fertility in treated dairy cows. **Bulgarian Journal of Agricultural Science**. V. 17, n.1, p. 123-131, 2011.

GREGHI, G. F., NETTO, A. S., SCHALCH, U. M., BONATO, C.S, SANTANA, R. S., CUNHA, J. A., SILVA, S. D. L., ZANETTI. M. A Suplemento mineral aniônico para vacas no periparto: parâmetros sanguíneos, urinários e incidência de patologias, **Pesq. Vet. Bras**. V. 34, N.4, p. 337-342, 2014.

GOFF, J. P. Cation-anion difference of diets and its influence on milk fever and subsequent lactation: the good and the bad news. In: **Cornell Nutrition Conference For Feed Manufacturers**, 54, 1997, Ithaca. Proceedings... Ithaca: Cornell University, 1992. p.148-167.

GOFF, J. P. The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. **The Veterinary Journal**, v. 176, n. 1, p.50-57, 2008.

GOFF, J. P. Calcium and Magnesium Disorders. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 30, p.359-381, 2014.

HAFEZ, E. S. E., HAFEZ, B. Gestação Fisiologia pré-natal e parto. In: HAFEZ, E. S. E., HAFEZ, B. Reprodução Animal. Editora Manole, São Paulo, 7a Ed. 2004

HECK, C.F., NASCIMENTO, F.P., METZ, M., FRAGA, D. D. R., KLEEMANN, A. P. H. Influência da Dieta Pré-Parto na Ocorrência de Hipocalcemia e Retenção de Placenta em Vacas Leiteiras. UNOJUÍ, Salão do Conhecimento Ciência Alimentando o Brasil, **XVII Jornada de Extensão**, 2016.

HERNANDEZ.L L: SIMPÓSIO TRIENNAL DE LACTAÇÃO / BOLFA: Serotonina e a regulação do transporte de cálcio em vacas leiteiras **Journal of Animal Science**, Volume 95, Edição 12, dezembro de 2017, Páginas 5711–5719, <https://doi.org/10.2527/jas2017.1673> Publicados: 01 dezembros 2017.

HORST, R. L.; GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A.; BUXTON, D. R. Strategies for preventing milk fever in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. [S.l.], v. 80, n. 7, p. 1269-1280, jul. 1997

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatística da produção Agropecuária 2018, páginas de 28 a 32. Rio de Janeiro, 2018. <https://biblioteca.ibge.gov.br/>, acesso em 15/12/2019.

JUNIOR, A. B.; MANERVINO, A. H. H.; RODRIGUES, A. M. L.; JUNIOR, E. B. S.; FERREIRA, R. N. F.; LIMA, A. S.; MORI, C. S.; BARROS, I. O.; ORTOLANI, L. Avaliação do quadro clínico e perfil bioquímico de bovinos durante indução e tratamento de hipocalcemia. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 192-199, 2011

KOCH. G. M.S. Incidência e Consequências da Hipocalcemia Subclínica no Pós-Parto de Vacas Leiteiras. Tese de Doutorado, Universidade de Lisboa, Faculdade de

Medicina Veterinária. Disponível em: <
<https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/6248>> Acesso em : 14 de novembro de 2019

LEITE. L. C, ANDRIGUETTO. J. L A, PAULA. M.C, ROCHA.R. M. V. M: Diferentes Balanços Catiônicos-Aniônicos da Dieta de Vacas da Raça Holandesa. **R. Bras. Zootec.**, v.32, n.5, p.1259-1265, 2003

MAZZUCO, D., BONAMIGO, R., SILVA. F. M. D., CHAMPION. T., FRANCISCATO, C., MACHADO, L. P. Hipocalcemia em Vacas Leiteiras da Agricultura Familiar. **Cienc. anim. bras.**, Goiânia, v.20, p. 1-10, e-47229, 2019. Disponível em: <
<http://orcid.org/0000-0001-9496-7295>> Acesso em: 12 de novembro de 2019

MARTINEZ, N., RISCO, C. A., LIMA, F. S., BISINOTTO, R. S., GRECO, L. F., RIBEIRO, E. S., MAUNSELL, F., GALVÃO, K., SANTOS, J. E. P. Evaluation of peripartal calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. **Journal of dairy Science**. v. 95, n. 12 , p. 7158-7172. 2012.

MARTINEZ, N. SINEDINO, L. D. P., BISINOTTO, R. S., DAETZ, R., LOPERA, C., RISCO, C. A., GALVÃO, K. N., THATCHER, W. W., SANTOS, J. E. P. Effects of oral calcium supplementation on mineral and acid-base status, energy metabolites, and health of postpartum dairy cows. **J. Dairy Sci**. v.99 (10), p. 8397-8416. 2016.

MELENDEZ, P., POOCK, S. A dairy herd case investigation with very low dietary cation–anion difference in prepartum dairy cows. **Frontiers in nutrition**, v. 4, p. 26. 2017.

MOREIRA, T. F. Perfil metabólico de vacas leiteiras no período de transição em sistema semi-intensivo em Minas Gerais no verão e inverno. Dissertações de Mestrado, Universidade de Minas Gerais, 2013.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Committee on Animal Nutrition. **Nutrient requirements of dairy cattle – NRC**. Washington, DC. National Academy, p.362 2001.

NEVES, R. C., LENO, B. M., BACH, K. D., MCART, J. A. A. Epidemiology of subclinical hypocalcemia in early-lactation Holstein dairy cows: the temporal associations of plasma calcium concentration in the first 4 days in milk with disease and milk production. **Journal of dairy science**, v. 101, n. 10, p. 9321-9331, 2018.

OETZEL. G. R. Oral calcium supplementation in peripartum dairy cows. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, 29, 2013, pp.447-455

OETZEL, G. R., MILLER, B. E. Effect of Oral Calcium Bolus Supplementation on Early Lactation Health and milk yield in commercial dairy herds. **Journal of dairy science**, 95(12), 7051-7065. 2012.

OGILVIE, T. H. Distúrbios metabólicos. In: Ogilvie, T. H. Medicina interna de grandes animais. Porto Alegre: Artes Médicas, pp.225–227. 2000.

ORTOLANI, E. L. Aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da hipocalcemia de vacas leiteiras. *Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 47, n. 6, p. 799-808, 1995.

PATELLI, T. H C, FAGNANI, R., FILHO, F. L. C., SOUZA, F. A., WOLF, G. S., CARDOSO, M. J., SEIVA, F. R. F., MATSUDA, J. Hipocalcemia no deslocamento de abomaso de bovinos. **Pesq. Vet. Bras.** 37(1):17-22, janeiro 2017.

PIZZOL, J. G., GOMES, L. P. O., BRAUN, W., LISBOA, J. A. N., FLAIBAN, K. K. M., THALER NETO, A. Comparação entre vacas puras Holandês e mestiças Holandês x Jersey quanto à sanidade, imunidade e facilidade de parto. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.69, n.4, p.955-961, 2017.

RADOSTITS. O. M, GAY. C. C, BLOOD. D. C E HINCHCLIFF. K. W, Clínica Veterinária: um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Caprinos e Equinos, - 9. Ed. Páginas 1284 a 1290. Editora Guanabara Koogan, 2002.

RADOTITS O. M. Parturient paresis (milk fever). **Veterinary Medicine**. Saunders Elsevier, Philadelphia, 10 ed. p. 1626-1644, 2006.

REINHARDT. T.A., LIPPOLIS. J. D., MCCLUSKEY, B. J., GOFF. J. P., HORST. R. L. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. **The Veterinary Journal**, v. 188, n.1, p. 122-124, 2011.

SANTOS, J. E. P. Distúrbios Metabólicos. In: BERCHIELLI, T.T., PIRES, A.V., OLIVEIRA, S.D. Nutrição de Ruminantes. 2. Ed. Jaboticabal: Funep, p. 439-450.2006.

SOUZA, A. N. M. Cetose dos bovinos e lipidose hepática. Seminário (Bioquímica do Tecido Animal). Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Porto Alegre, p.18. 2003.

SCHAFHÄUSER. J. J. R. Balanço de cátions e ânions em dietas para vacas leiteiras no período de transição. *Revista da FZVA, Uruguaiana*, v.13, n.1, p. 112-127, 2006. *Anais do VII CONERA Acta Veterinaria Brasilica*, v.8, Supl. 2, p. 361-368, 2014, 361.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNADI, M. M. Farmacologia Aplicada à medicina Veterinária - 4. Ed. 384 – 390p. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNADI, M. M. Farmacologia Aplicada à medicina Veterinária - 6. Ed. 972p – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

VIEIRA, R. J. Obstetrícia em bovinos: da concepção ao puerpério. **Acta Vet. bras.** pp.361-368. 2014.

TANAKA, Y., DELUCA, H. F. The control of 25-hydroxyvitamin D 500 metabolism by inorganic phosphorus. **Archives Biochemical Biophysical**. v. 154, no. 2 (1973): 566-574 1973.

WAAGE S. The relationship between certain clinical characteristics and 511 course of disease in milk fever in dairy cows. **North Veterinary Medicine**. 36: 512-346.1984

WEAVER, S. R., LAPORTA, J., MOORE, S. A., HERNANDEZ, L. L. Serotonin and calcium homeostasis during the transition period. **Domestic animal endocrinology**, v. 56, pp.S147-S154. 2016.

VAN CLEEF, H. E. DISTÚRBIOS METABÓLICOS POR MANEJO ALIMENTAR INADEQUADO EM RUMINANTES: NOVOS CONCEITOS, **Rev. Colombiana cienc. Anim.** 1(2). 2009.

VENJAKOB, P.L, BORCHARDT, S., HEUWIESER, W. Hypocalcemia, Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. **Journal of Dairy Science**. Vol. 100, No. 11. 2017.